

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 661 610**

⑫ N° d'enregistrement national :

**90 05512**

⑤① Int Cl<sup>5</sup> : A 61 K 9/14

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

⑫② Date de dépôt : 02.05.90.

⑫③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : RHONE-POULENC SANTE — FR.

⑦② Inventeur(s) : Cotel Anne et Veillard Michel.

⑫④ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 08.11.91 Bulletin 91/45.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑦③ Titulaire(s) :

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦④ Mandataire : Rhône-Poulenc Rorer S.A.

⑫④ Nouvelle forme lyophilisée de la diosmine et sa préparation.

⑫⑤ Nouvelle forme pharmaceutique unitaire, lyophilisée,  
de la diosmine, contenant:

- une quantité prédéterminée de diosmine comprise entre 30 et 80% de la masse sèche du lyophilisat,
- un diluant capable d'améliorer les propriétés physiques de la forme galénique et pouvant constituer jusqu'à 70% de la masse sèche lyophilisée,
- un ou plusieurs agents de suspension représentant au total 0,05 à 10% de la masse sèche lyophilisée,
- un ou plusieurs liants constituant au total 0,1 à 20% de la masse sèche, - un ou plusieurs additifs destinés à: améliorer le goût,  
modifier la couleur,  
améliorer la conservation,  
- éventuellement un agent de surface.

FR 2 661 610 - A1



BEST AVAILABLE COPY

La présente invention concerne une nouvelle forme orale de la diosmine ainsi que sa préparation.

La diosmine appartient à la classe des veinotropes vasculoprotecteurs et veinotoniques qui augmentent la résistance des vaisseaux, diminuent leur perméabilité et entraînent une vasoconstriction.

Cependant la diosmine, produit très insoluble, était seulement accessible par voie orale sous forme de comprimés assez gros et difficiles à avaler, ce qui empêchait leur utilisation chez des sujets dont la déglutition est difficile et peut poser un problème comme par exemple dans le cas de personnes âgées.

Le brevet français 2 036 860 décrit une forme solide lyophilisée, destinée à l'administration orale et dont l'avantage est la dissolution rapide. Cependant cette forme solide lyophilisée contenait une quantité relativement faible de principe actif le plus souvent soluble, et laissait supposer que ces formes unitaires seraient adaptables à des médicaments à faible teneur en principe actif, surtout dans le cas où ces derniers sont insolubles.

Selon l'invention, la nouvelle forme orale de la diosmine est une forme unitaire solide, lyophilisée, d'aspect homogène, qui présente l'avantage d'une désagrégation rapide en milieu aqueux ou dans la salive et rend ainsi possible l'administration de ce produit chez des malades auxquels il n'était pas possible de le prescrire auparavant.

De surcroît, la nouvelle forme pharmaceutique de la diosmine présente l'avantage d'une utilisation ambulatoire plus facile par comparaison à la forme disponible antérieurement.

La nouvelle forme pharmaceutique de la diosmine selon l'invention est constituée par :

- une quantité prédéterminée de diosmine comprise entre 30 et 80% de la masse sèche du lyophilisat,
- un diluant capable d'améliorer les propriétés physiques de la forme galénique et pouvant constituer jusqu'à 70% de la masse sèche lyophilisée,

- un ou plusieurs agents de suspension représentant au total 0,05 à 10% de la masse sèche lyophilisée,
- un ou plusieurs liants constituant au total 0,1 à 20% de la masse sèche,
- 5 - un ou plusieurs additifs destinés à : améliorer le goût,  
modifier la couleur,  
améliorer la conservation,
- éventuellement un agent de surface.

On entend par diluant des matières pharmaceutiquement acceptables,  
10 de préférence solubles et cristallisables, qui améliorent les propriétés physiques de la forme galénique. Ces produits sont avantageusement choisis parmi le mannitol, le lactose, le glucose, les maltodextrines, les cyclodextrines ou encore, éventuellement parmi des oxydes (oxyde de magnésium), des carbonates (carbonate de calcium),  
15 des phosphates (phosphate tricalcique), ou des celluloses (cellulose microcristalline), ou même des mélanges de ces substances. Il est néanmoins entendu que dans certains cas, il est possible de préparer une forme lyophilisée de la diosmine qui ne contienne pas de diluant, lorsque des propriétés physiques et un temps  
20 de délitement convenables peuvent être atteints au moyen des autres excipients.

Les agents de suspension sont destinés à empêcher la sédimentation de la diosmine pendant la division de la pâte et pendant la lyophilisation; ils sont donc choisis de manière à conférer à la préparation  
25 à lyophiliser une viscosité adaptée à une bonne division et à assurer au produit final lyophilisé un délitement convenable. Ces substances sont avantageusement choisies parmi les polysaccharides à poids moléculaire élevé par exemple des gommes naturelles (gomme arabique, gomme adragante), des gommes synthétiques ou hémisynthétiques  
30 (glycosylglucanes, gomme xanthane...), les dérivés de la cellulose (hydroxypropylméthylcellulose, carboxyméthylcellulose...), les silices colloïdales, les alginates, les pec-

tines, les polymères ou les copolymères acryliques, ou encore des mélanges de ces matières.

On entend par liant toute matière soluble ou dispersible dans l'eau acceptable du point de vue pharmaceutique et inerte vis à vis de la diosmine. Ces matières sont notamment choisies de manière à assurer au produit final lyophilisé une dureté suffisante pour permettre l'extrusion à travers un blister, et un bon délitement. Généralement les liants sont choisis parmi les dextranes, les dérivés hydrodispersibles de l'amidon, les silices colloïdales, les celluloses, les gommes naturelles ou synthétiques, la polyvinylpyrrolidone, l'alcool polyvinylique, les polyéthylèneglycols (PEG 20 000, PEG 6 000), ou encore des mélanges de matières citées ci-dessus.

En outre la nouvelle forme pharmaceutique peut contenir d'autres additifs comme des colorants, des substances modifiant le goût, des agents conservateurs, ou toute autre substance compatible avec le reste du mélange. Les substances modifiant le goût peuvent être toutes matières habituellement utilisées dans l'industrie alimentaire ou pharmaceutique. Par exemple les arômes (arôme orange, arôme citron...), le saccharose, le glucose, le xylose, le sorbitol, le mannitol, le xylitol, la saccharine, les saccharinates, les cyclamates, l'aspartame, le glycyrrhizinate d'ammonium, ou les acides citrique, ascorbique ou tartrique ou encore des mélanges de ces substances.

Les agents colorants et les agents conservateurs sont ceux qui sont habituellement utilisés dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire.

Les agents de surface ne sont pas toujours indispensables, néanmoins en fonction des autres matières constituant la composition il peut parfois être utile de les ajouter. On choisira avantageusement des agents non-ioniques [polysorbates polyoxyéthyléniques (Tween), monopalmitate de saccharose, esters de sorbitane (Span), copolymères d'oxyde de propylène et d'éthylène, éthers de

polyoxyéthylèneglycols et d'alcool gras...], les agents anioniques [esters de l'acide sulfosuccinique : sulfosuccinates de dialkyle, par exemple le dioctylsulfosuccinate de sodium], les agents cationiques (sels d'ammonium quaternaires).

- 5 La nouvelle forme pharmaceutique unitaire lyophilisée de la diosmine est tout à fait indiquée pour les traitement ambulatoires et plus spécialement encore dans le cas de sujet ayant des difficultés à déglutir, ou à avaler des comprimés de dimensions importantes.
- 10 D'une manière générale les compositions solides préférées sont constituées par :
- une quantité de diosmine comprise entre 40 et 80% de la masse sèche du lyophilisat,
  - un diluant pouvant constituer jusqu'à 60% de la masse sèche
  - 15 lyophilisée,
  - les autres additifs cités précédemment.

La présente invention concerne également la préparation de la nouvelle forme pharmaceutique de la diosmine, selon les opérations suivantes :

- 20 1) préparation d'une pâte contenant les différents constituants énumérés ci-dessus, ainsi qu'une quantité d'eau convenable de manière à ajuster la viscosité de la suspension obtenue,
- 2) division de la pâte en quantités unitaires de forme et de volume prédéterminés,
- 25 3) lyophilisation.

Il est entendu que les différents constituants peuvent être mélangés dans n'importe quel ordre, le mélange sec des constituants pouvant être préparé préalablement à l'addition de l'eau.

- Par ailleurs, il est aussi entendu que la division du produit peut
- 30 également être effectuée après la lyophilisation, mais il est

préférable de répartir la pâte dans des alvéoles de forme et de dimensions prédéterminées, préalablement à l'opération de lyophilisation. La forme et les dimensions des alvéoles ainsi que les quantités des constituants de la pâte sont calculés de manière à obtenir une quantité précise de diosmine dans chaque dose unitaire.

La quantité d'eau introduite pour constituer la pâte à lyophiliser est déterminée de telle manière que la suspension obtenue possède des caractéristiques rhéologiques permettant une bonne division du produit (écoulement, homogénéité du mélange, régularité du volume divisé, stabilité de la suspension pendant la division). La quantité d'eau pourra le plus souvent varier dans des proportions allant de 20 à 60% de la préparation à lyophiliser.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

15 EXEMPLE 1

On dissout sous agitation 0,750 kg de dextrane 70 et 0,070 kg de gomme xanthane dans 50 kg d'eau purifiée, puis on ajoute successivement, sous agitation, 0,630 kg de saccharine sodique puis 0,720 kg d'acide citrique monohydraté.

20 Dans un mélangeur planétaire on introduit 40,958 kg de mannitol, puis 50,352 kg (pureté 89,37%), 3,500 kg d'arôme orange et 2,500 kg d'arôme citron. L'ensemble des poudres est mis sous agitation pendant 15 minutes, sous pression réduite (80 kPa).

La solution préparée précédemment est incorporée dans le mélange des poudres, puis le mélange est additionné de 0,520 kg de colorant dilué avec 1,000 kg d'eau purifiée.

La suspension concentrée ainsi obtenue est divisée par une diviseuse CITUS, dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,6 cm<sup>3</sup>.

30 La feuille alvéolée de chlorure de polyvinyle contenant la suspension est introduite dans un lyophilisateur immédiatement après division, pour être congelée à une température de -30°C sous pression atmosphérique, pendant environ 2 heures. Après dessiccation

pendant environ 12 heures sous pression réduite, la température est remontée progressivement à 30°C par paliers de 5°C.

Les lyophilisats obtenus sont directement conditionnés par thermo-scclage d'un film d'aluminium suffisamment fin pour permettre  
5 l'extrusion hors des alvéoles sans effritement.

Chaque lyophilisat unitaire contient 450 mg de diosmine et donne un temps de délitement dans l'eau inférieur à 5 minutes.

#### EXEMPLE 2

En opérant comme décrit à l'exemple 1, mais en utilisant 680 mg  
10 d'eau purifiée pour la constitution de la pâte, on prépare des lyophilisats ayant la composition unitaire suivante :

	- diosmine	600,0 mg
	- dextrane 70	10,0 mg
	- gomme xanthane	0,7 mg
15	- saccharine sodique	6,3 mg
	- acide citrique	7,2 mg
	- mannitol	230,0 mg
	- arôme orange	35,0 mg
	- arôme citron	25,0 mg
20	- colorant	5,2 mg

Le temps de délitement du lyophilisat obtenu est inférieur à 5 minutes.

#### EXEMPLE 3

En opérant comme décrit précédemment à l'exemple 1, mais à partir  
25 de 1,45 mg d'Aerosil 200 à la place de la gomme xanthane, en ajoutant 0,36 mg de monopalmitate de saccharose dans la solution de départ et en utilisant 384 mg d'eau purifiée pour la constitution de la pâte, on prépare des lyophilisats ayant la composition unitaire suivante :

- |   |                               |          |
|---|-------------------------------|----------|
|   | - diosmine                    | 300,0 mg |
|   | - dextrane 70                 | 21,0 mg  |
|   | - Aerosil 200                 | 1,45 mg  |
|   | - saccharine sodique          | 3,0 mg   |
| 5 | - acide citrique              | 5,0 mg   |
|   | - mannitol                    | 338,0 mg |
|   | - arôme orange                | 20,0 mg  |
|   | - monopalmitate de saccharose | 25,0 mg  |
|   | - colorant                    | 3,6 mg   |
- 10 Le temps de délitement du lyophilisat obtenu est inférieur à 5 minutes.



- ## REVENDEICATIONS

3- Procédé de préparation d'une nouvelle forme pharmaceutique unitaire, lyophilisée, de la diosmine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on met en oeuvre les opérations suivantes :

- 5 1) préparation d'une pâte contenant les différents constituants énumérés dans la revendication 1, ainsi qu'une quantité d'eau convenable de manière à ajuster la viscosité de la suspension obtenue,
- 2) division de la pâte en quantités unitaires de forme et de volume prédéterminés,
- 10 3) lyophilisation.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9005512  
FA 441827

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	"Dictionnaire Vidal", édition 65, 1989, pages 529-531, Editions du Vidal, Paris, FR * Page 529: "DIOSMIL"; pages 529,530: "DIOSMIL 300"; page 530: "DIOVENOR"; pages 530,531: "DIOVENOR 300" *	1-3
Y	EP-A-0 352 190 (RHONE-POULENC SANTE) * Colonne 1, ligne 57 - colonne 2, ligne 39; colonne 3, ligne 59 - colonne 5, ligne 33; colonne 5, lignes 52-60; colonnes 7,8, exemple 1; colonnes 13,14, exemple 10; revendications 1,2,4 *	1-3
A	FR-M- 6 967 (SCIENCE UNION et CIE) -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A 61 K
Date d'achèvement de la recherche 21-01-1991		Examinateur BOULOIS D.J-M.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		